

⑤①

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES PATENTAMT



Int. Cl.:

C 07 d, 7/28  
C 07 d, 7/20  
A 61 k, 27/00

⑤②

Deutsche Kl.:

12 q, 24  
30 h, 2/36

⑩

⑪

⑫

⑬

⑭

# Offenlegungsschrift 2 212 674

Aktenzeichen: P 22 12 674.5

Anmeldetag: 16. März 1972

Offenlegungstag: 27. September 1973

Ausstellungspriorität: —

③①

Unionspriorität

③②

Datum: —

③③

Land: —

③④

Aktenzeichen: —

⑤④

Bezeichnung: Neue organische Verbindungen und Verfahren zu deren Herstellung

⑥①

Zusatz zu: —

⑥②

Ausscheidung aus: —

⑦①

Anmelder: Sandoz AG, Basel (Schweiz)

Vertreter gem. § 16 PatG.

Wirth, P., Dipl.-Ing.; Dannenberg, G.E.M., Dipl.-Ing.;  
Schmied-Kowarzik, V., Dr.; Weinhold, P., Dr.; Gudel, D., Dr.;  
Pat.-Anwälte, 6000 Frankfurt

⑦②

Als Erfinder benannt: Houlihan, William J., Mountain Lakes; Nadelson, Jeffrey, Parsippany;  
N.J. (V.St.A.)

T 2212674



2212674

stoffatomen oder Benzyl bedeuten, oder  $R_3$  und  $R_4$  zusammen eine  $-(CH_2)_4-$ -Kette mit 4-7 Kohlenstoffatomen oder eine  $-(CH_2)_2-Z-(CH_2)_2-$ -Gruppe bilden, worin Z Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff, der

durch eine Alkylgruppe mit 1-5 Kohlenstoffatomen substituiert ist, bedeutet,  $R_5$  für Wasserstoff oder eine geradekettige Alkylgruppe mit 1-5 Kohlenstoffatomen steht, und X  $-CH_2-$  oder  $-CO-$  bedeutet,

mit der Massgabe, dass,

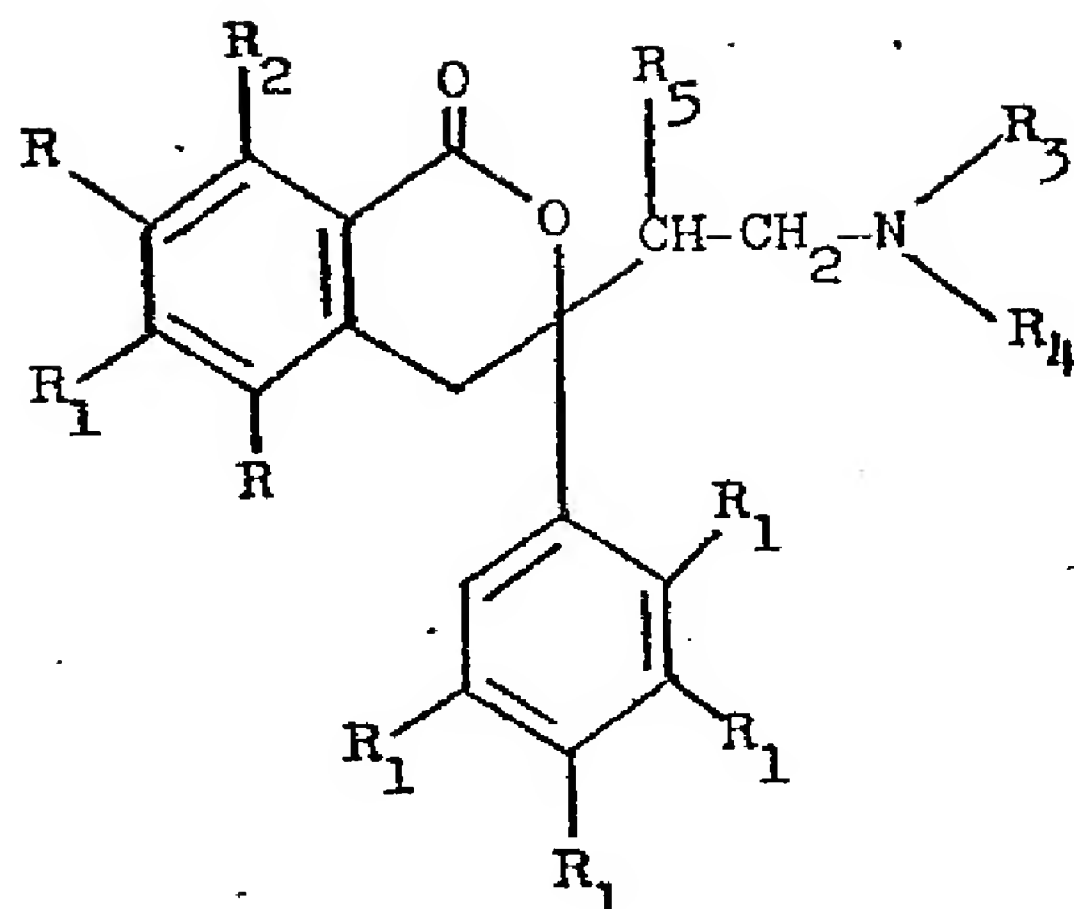
- i) nicht mehr als 3 der Substituenten R,  $R_1$  und  $R_2$  eine andere Bedeutung als Wasserstoff und nicht mehr als 2 der Substituenten R,  $R_1$  und  $R_2$  eine andere Bedeutung als Wasserstoff in jedem Ring besitzen und
- ii)  $R_1$  und  $R_2$  im Ring A nicht gleichzeitig Halogen bedeuten und
- iii) zwei Trifluormethylgruppen sich nicht an benachbarten Kohlenstoffatomen befinden.

Erfindungsgemäss gelangt man

- a) zu Verbindungen der Formel Ia,

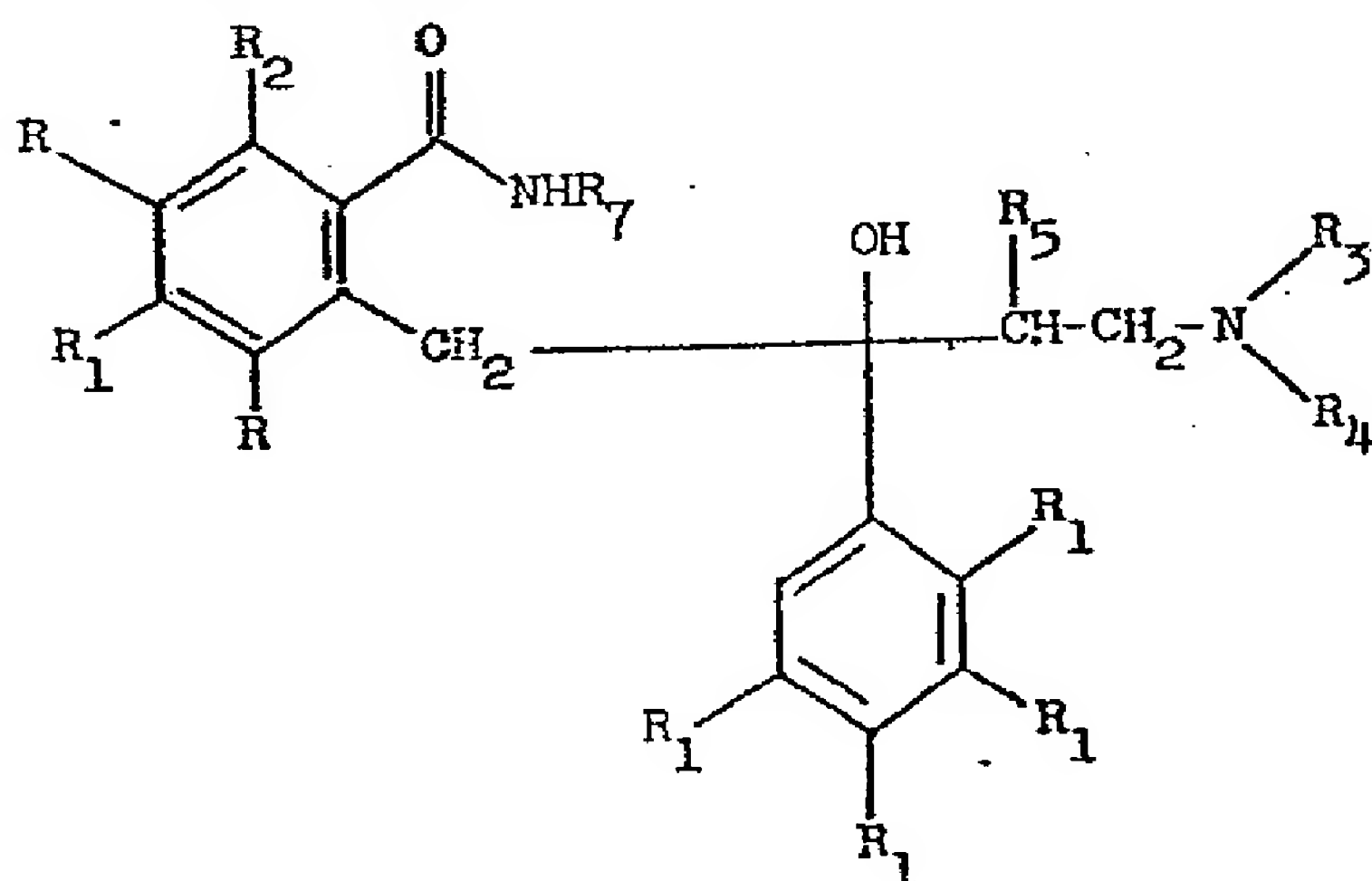
309839/1203

2212674



Ia

worin R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> und R<sub>5</sub> obige Bedeutung besitzen, indem man Verbindungen der Formel II,



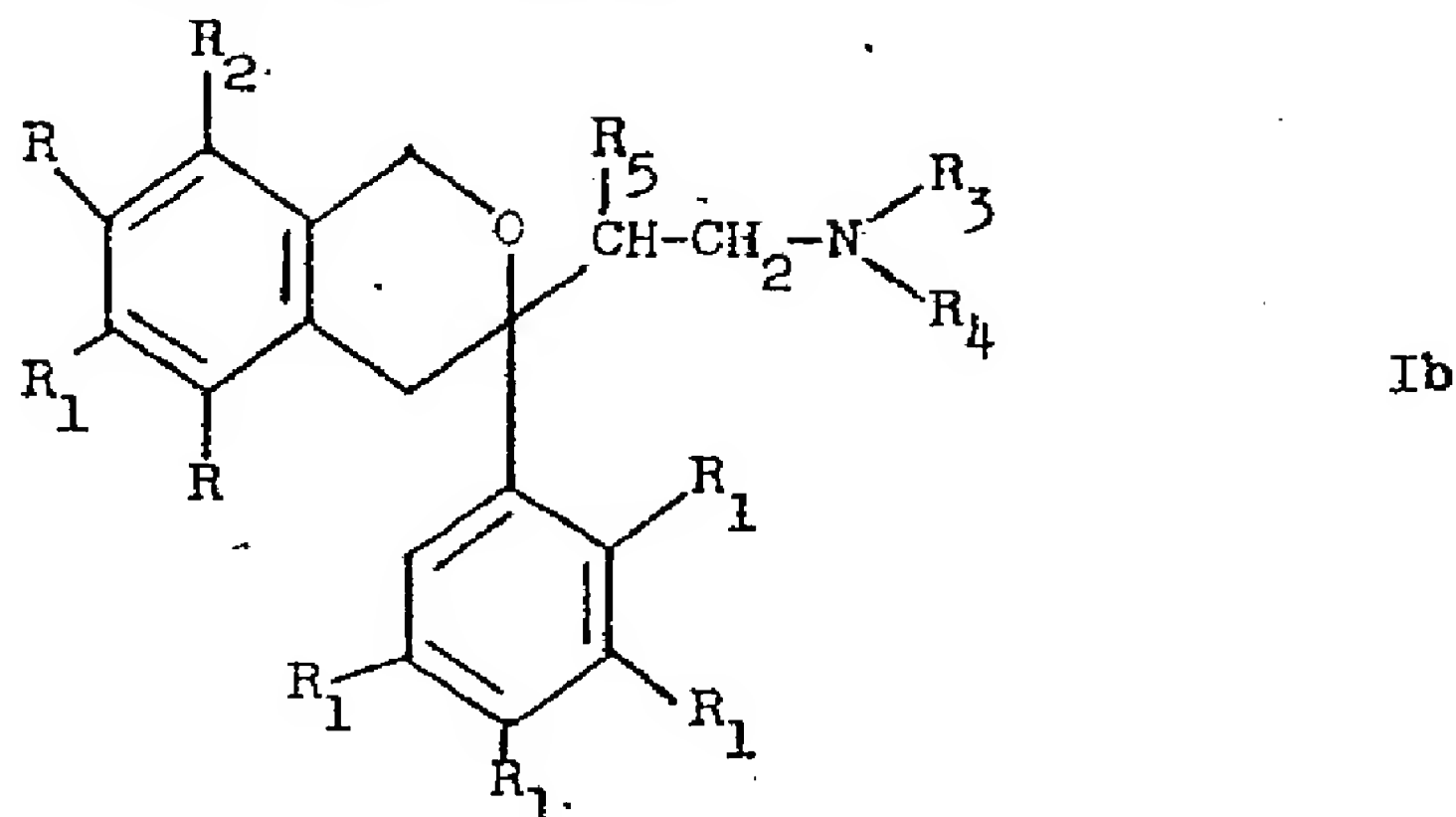
II

worin R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> und R<sub>5</sub> obige Bedeutung besitzen, und R<sub>7</sub> Alkyl mit 1-5 Kohlenstoffatomen, Alkenyl mit 2-5 Kohlenstoffatomen oder Benzyl bedeutet, einem Ringschluss unterwirft, oder

309839/1203

2212674

b) zu Verbindungen der Formel Ib,



worin R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> und R<sub>5</sub> obige Bedeutung besitzen, indem man Verbindungen der Formel Ia mit Hilfe von Alkalimetallborhydriden reduziert und das Reaktionsprodukt anschliessend mit Hilfe von starken Säuren zersetzt.

Der im Verfahren des Abschnittes a) beschriebene Ringschluss von Verbindungen der Formel II wird durch Erhitzen auf mindestens 100° C, vorzugsweise in einem inerten organischen Lösungsmittel wie einem Aether, einem Kohlenwasserstoff oder einem halogenierten Kohlenwasserstoff wie Toluol oder o-Dichlorbenzol, durchgeführt. Die bevorzugte Reaktionstemperatur beträgt zwischen 140 und 160° C, obwohl auch höhere Temperaturen zwischen 200 und 250° C für die Umsetzung verwendet werden können. Die Reaktionsdauer beträgt üblicherweise zwischen 15 und 48 Stunden, unter den bevorzugten Bedingungen zwischen 20 und 28 Stunden.

309839/1203

2212674

Falls man die Umsetzung in Abwesenheit von Sauerstoff, beispielsweise in einer inerten Gasatmosphäre wie einer Stickstoffatmosphäre durchführt, erhält man bessere Ausbeuten und eine bessere Qualität des Reaktionsproduktes.

Das im Abschnitt b) beschriebene Verfahren wird in einem inerten organischen Lösungsmittel bei Temperaturen zwischen  $-20$  und  $+80^{\circ}\text{C}$  und in Gegenwart von Bortrifluoridätherat durchgeführt. Hierbei verwendet man die Verbindungen der Formel Ia entweder in Form der freien Basen oder ihrer Säureadditionssalze. Als Alkalimetallborhydrid verwendet man vorzugsweise Natrium- oder Lithiumborhydrid. Das inerte organische Lösungsmittel besteht zweckmässigerweise aus Tetrahydrofuran oder Diäthylenglykoldimethyläther. Die Umsetzung erfolgt zweckmässigerweise bei Temperaturen zwischen  $50$  und  $60^{\circ}\text{C}$  während einer halben bis 2 Stunden, unter bevorzugten Bedingungen während 1 Stunde. Bei der Umsetzung sind die jeweils verwendeten Lösungsmittel und Temperaturen nicht kritisch. Das bei der Umsetzung von Verbindungen der Formel Ia mit Alkalimetallborhydriden erhaltene Reaktionsprodukt wird durch Behandlung mit konzentrierten Säuren, beispielsweise einer konzentrierten Chlorwasserstoffsäure oder Schwefelsäure oder vorzugsweise mit Eisessig zersetzt. Die Reaktion kann in einem inerten organischen Lösungsmittel wie Diäthyläther oder Tetrahydrofuran durchgeführt werden, wobei als Reaktionstemperatur vorzugsweise die Siedetemperatur des Reaktionsgemisches verwendet wird. Weder die Temperatur noch die Lösungsmittel sind für das

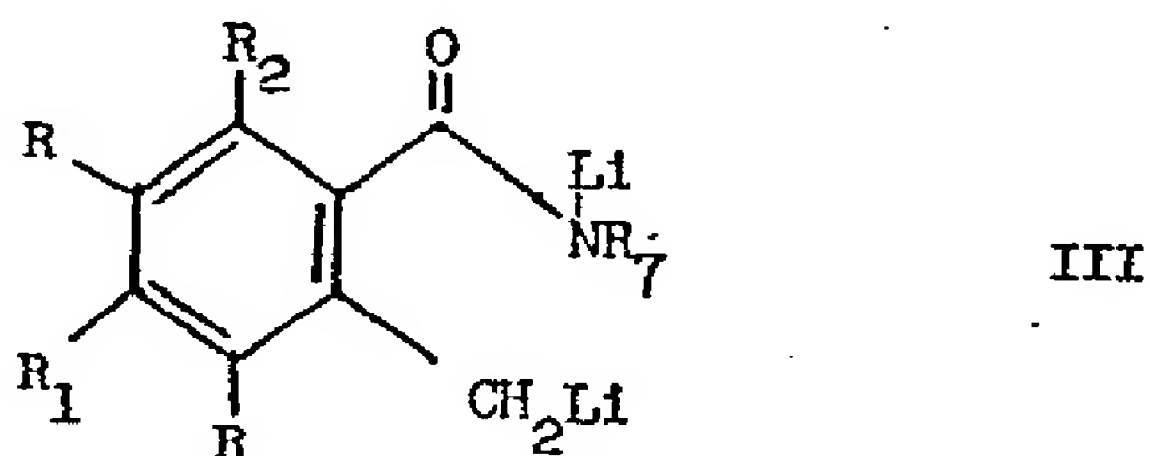
309839/1203

2212674

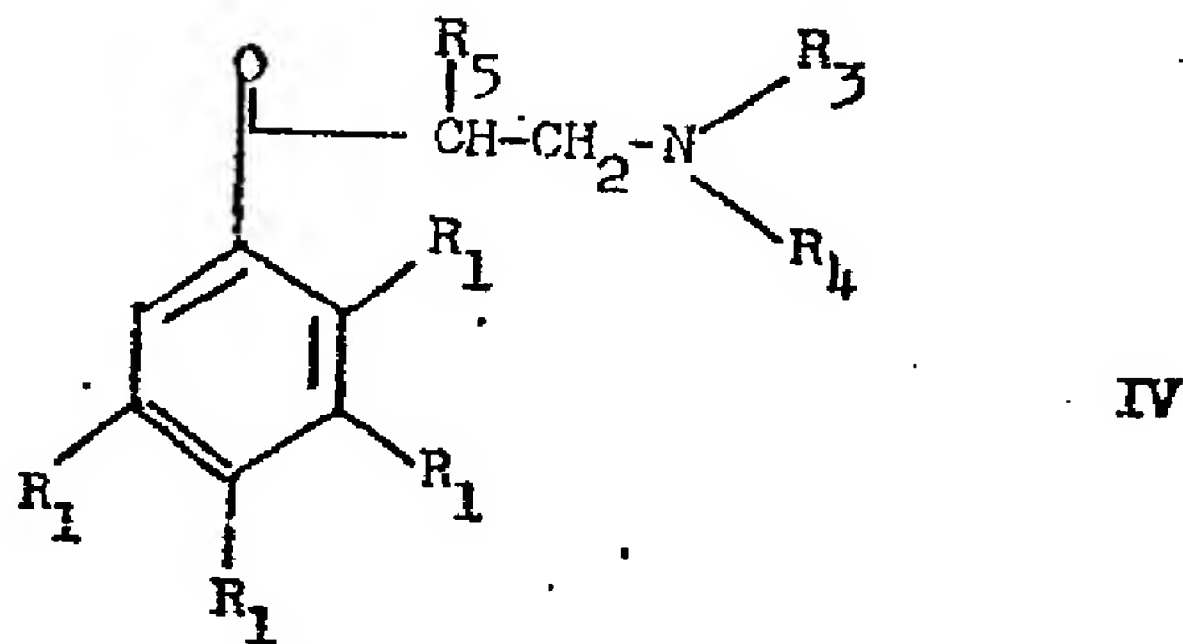
Verfahren kritisch. In diesem Verfahren ist es zweckmässig, das in der ersten Stufe verwendete Lösungsmittel ohne Isolierung des Reaktionsproduktes zu entfernen und anschliessend das für die zweite Stufe verwendete Lösungsmittel zuzusetzen.

Die erhaltenen Verbindungen der Formel I können auf an sich bekannte Weise isoliert und gereinigt werden. Die Verbindungen der Formel I können in ihre Salze übergeführt werden und umgekehrt.

Die im Verfahren des Abschnittes a) als Ausgangsverbindungen verwendeten Verbindungen der Formel II können hergestellt werden, indem man Verbindungen der Formel III,



worin R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> und R<sub>7</sub> obige Bedeutung besitzen, mit Verbindungen der Formel IV,



309839/1203

2212674

worin  $R_1$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  und  $R_5$  obige Bedeutung besitzen, in einem inerten organischen Lösungsmittel und in Abwesenheit von Sauerstoff umgesetzt, und das Reaktionsprodukt anschliessend hydrolysiert.

Bei der Umsetzung von Verbindungen der Formel III mit Verbindungen der Formel IV wird als inertes Lösungsmittel zweckmässigerweise Diäthyläther, Tetrahydrofuran, Hexan, Heptan oder Benzol verwendet, und die Umsetzung zweckmässigerweise in Inertgasatmosphäre, beispielsweise Stickstoffatmosphäre, durchgeführt. Geeignete Reaktionstemperaturen betragen zwischen  $-80$  und  $-20^\circ \text{C}$ , vorzugsweise zwischen  $-60$  und  $-40^\circ \text{C}$ , und es ist günstig, die Verbindung der Formel IV gelöst in einem inerten Lösungsmittel zu einer kalten (auf  $-60$  bis  $-40^\circ \text{C}$  abgekühlten) Lösung einer Verbindung der Formel III in einem inerten Lösungsmittel zuzusetzen. Die Reaktionsdauer beträgt zwischen 1 und 3 Stunden. Die Hydrolyse des Reaktionsproduktes wird auf an sich bekannte Weise, vorzugsweise mit Hilfe einer wässrigen Ammoniumchloridlösung bei Temperaturen zwischen  $-20$  und  $0^\circ \text{C}$  durchgeführt. Die hierbei angewendeten Lösungsmitteltemperaturen und Hydrolysierungsmittel sind nicht kritisch. Die Verbindungen der Formel II können auf an sich bekannte Weise isoliert und gereinigt werden.

309839/1203



2212674

Einige der Verbindungen der Formeln III und IV sind bekannt und können nach bekannten Verfahren hergestellt werden. Diejenigen Verbindungen, die nicht spezifisch in der Literatur beschrieben sind, können aus bekannten Ausgangsverbindungen auf an sich bekannte Weise hergestellt werden.

Einige der hergestellten Verbindungen der Formeln I und II können sich sowohl in racemischer als auch in optisch aktiver Form befinden. Zusätzlich können einige Verbindungen der Formel I, insbesondere diejenigen, worin  $R_5$  für Alkyl steht, in Form von Diastereomeren vorkommen. Die Trennung und Isolierung der Isomere kann auf an sich bekannte Weise erfolgen. Die Isomere bilden ebenfalls einen Teil der vorliegenden Erfindung.

Die Verbindungen der Formel I besitzen überaus günstige pharmakodynamische Eigenschaften, die sich insbesondere in einer diuretischen Wirkung äussern.

Ueberdies besitzen die Verbindungen der Formel I hypotensive/antihypertensive Eigenschaften. Die Verbindungen der Formel I können daher als Hypotensiva/Antihypertensiva als auch als Diuretika verwendet werden. Die täglich zu verabreichende Menge für beide Indikationen beträgt zwischen 50 und 1500 mg, die zweckmässigerweise in kleineren Dosen zwischen 12,5 und 750 mg 2-4mal täglich oder in Retardform verabreicht werden.

309839/1203

2212674

Von den Verbindungen der Formel I ist das 3-[2-(Dimethylamino)-äthyl]-3-phenyl-isochroman besonders interessant.

Für die obige Anwendung können die Verbindungen der Formel I sowohl in Form von Basen als auch in Form ihrer Säureadditionssalze verwendet werden. Die Säureadditionssalze besitzen den gleichen Grad an Wirkung wie die freien Basen und können hergestellt werden, indem man die freie Base mit einer geeigneten Säure umsetzt. Für diese Umsetzung kommen insbesondere Mineralsäuren wie Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure und Phosphorsäure und organische Säuren wie Bernsteinsäure, Benzoesäure, Essigsäure, p-Toluolsulfonsäure und Benzolsulfonsäure in Betracht. Aus den Säureadditionssalzen kann man durch Behandlung mit einer wässrigen Lösung einer Base wie Natriumhydroxid zu den freien Basen gelangen.

Die Erfindung betrifft ebenfalls eine pharmazeutische Zusammensetzung, die eine Verbindung der Formel I in Form der freien Base oder ihres Säureadditionssalzes zusammen mit pharmazeutisch verträglichen Trägerstoffen oder Verdünnungsmitteln enthält.

Eine charakteristische Zusammensetzung, die für orale Verabreichung geeignet ist, ist eine Kapsel, die auf an sich bekannte Weise hergestellt wird.

309839/1203

2212674

Bestandteile

Gewichtsteile

Eine Verbindung der Formel I, beispielsweise 3-[2-(Dimethylamino)-äthyl]-3,4-dihydro-3-phenyl-iso-cumarin

25

Inerter Füllstoff (Stärke, Kaolin, Lactose usw.)

275

In den nachfolgenden Beispielen wird das Verfahren beschrieben; die Temperaturen sind in Grad-Celsius angegeben. Als Raumtemperatur wird eine Temperatur zwischen 20 und 30° C angesehen, falls nichts anderes gesagt.

308339/1203

2212674

Beispiel 1: o-{ $\alpha$ -[2-(Dimethylamino)äthyl]- $\alpha$ -hydroxy}  
phenäthyl-N-methyl-benzamid

In einen mit einem Rührer, Tropftrichter, Rückflusskühler und Gaseinleitungsrohr versehenen Kolben, durch den ein Stickstoffstrom geleitet wird, gibt man bei Raumtemperatur 40 g (0,28 Mol) o-Methyl-N-methylbenzamid und 250 ml wasserfreies Tetrahydrofuran. Das Reaktionsgefäß wird in ein Eisbad getaucht und auf eine innere Temperatur von 5° abgekühlt. Danach wird gerührt und 380 ml einer 1,6 molaren n-Butyllithium (0,016 Mol) Lösung in Hexan während ca. einer Stunde tropfenweise zugefügt, wobei die Temperatur unter 8° gehalten wird. Das erhaltene rote Dilithiumsalz wird während einer weiteren Stunde bei 5° gerührt und anschließend das Reaktionsgefäß in ein Trockeneis-acetonbad getaucht und damit auf eine innere Temperatur von -60° abgekühlt. Das kalte Reaktionsgemisch wird tropfenweise mit einer Lösung von 49,7 g (0,28 Mol) 3-Dimethylaminopropiophenon in 140 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran während ca. 45 Minuten versetzt, wobei die Temperatur zwischen -60 und -50° gehalten wird. Danach wird das Reaktionsgemisch bei -60° während einer Stunde gerührt und anschließend die Temperatur während einer Stunde auf 0° ansteigen gelassen. Danach fügt man 200 ml einer gesättigten wässrigen Ammoniumchloridlösung zu, wobei die Temperatur unter 10° gehalten wird. Der erhaltene Niederschlag wird

309839/1203

2212674

abfiltriert, der Filterrückstand mit Wasser gewaschen und danach aus Methylenchlorid/Diäthyläther (1:1) umkristallisiert. Das erhaltene o-{ $\alpha$ -[2-(Dimethylamino)-äthyl]- $\alpha$ -hydroxy}phenäthyl-N-methyl-benzamid schmilzt bei 139,5-140,5°.

Unter Verwendung des oben beschriebenen Verfahrens, jedoch bei Ersatz des dort verwendeten o-Methyl-N-methylbenzamid durch

- a) o-Methyl-N-allyl-benzamid oder
- b) o-Methyl-N-benzyl-benzamid

gelangt man zum

- a) o-{ $\alpha$ -[2-(Dimethylamino)äthyl]- $\alpha$ -hydroxy} phenäthyl-N-allyl-benzamid oder
- b) o-{ $\alpha$ -[2-(Dimethylamino)äthyl]- $\alpha$ -hydroxy} phenäthyl-N-benzylbenzamid.

Bei Verwendung des obigen Verfahrens, jedoch bei Ersatz des dort verwendeten o-Methyl-N-methyl-benzamids durch ungefähr äquivalente Anteile von

- c) 2-Methyl-6-methoxy-N-methyl-benzamid
- d) 4-Chlor-2-methyl-N-methyl-benzamid
- e) 2,3-Dimethyl-N-methyl-benzamid oder
- f) 2-Methyl-5-Trifluormethyl-N-methyl-benzamid

309839/1203

2212674

gelangt man zu

- c) 2-{ $\alpha$ -[2-(Dimethylamino)äthyl]- $\alpha$ -hydroxy}phenäthyl-6-methoxy-N-methyl-benzamid,
- d) 4-Chlor-2-{ $\alpha$ -[2-(dimethylamino)äthyl]- $\alpha$ -hydroxy}phenäthyl-N-methyl-benzamid,
- e) 2-{ $\alpha$ -[2-(Dimethylamino)äthyl]- $\alpha$ -hydroxy}phenäthyl-3,N-dimethyl-benzamid oder
- f) 2-{ $\alpha$ -[2-(Dimethylamino)äthyl]- $\alpha$ -hydroxy}phenäthyl-5-trifluormethyl-N-methyl-benzamid.

Unter Verwendung des oben beschriebenen Verfahrens, jedoch bei Ersatz des dort verwendeten 3-Dimethylaminopropiophenons durch ungefähr äquivalente Anteile von

- g) 3',4'-Dichlor-3-dimethylaminopropiophenon,
- h) 3-Dimethylamino-4'-methoxypropiophenon,
- i) 3-(N-Methylpiperazino)propiophenon,
- j) 3-Morpholinopropiophenon,
- k) 3-Dimethylamino-2-methylpropiophenon,
- l) 3-Thiomorpholinopropiophenon,
- m) 3-Pyrrolidylpropiophenon,
- n) 3-Piperidinypropiophenon,
- o) 3-Diallylamino-2'-methylpropiophenon,
- p) 3-Dibenzylamino-3'-trifluormethylpropiophenon oder
- q) 3-Dimethylamino-3',4'-methylenedioxypropiophenon,

309839/1203

2212674

gelangt man zu

- g) o-{3,4-Dichloro- $\alpha$ -[2-(dimethylamino)äthyl]- $\alpha$ -hydroxy}phenäthyl-N-methylbenzamid vom Smp. 130-131°,
- h) o-{ $\alpha$ -[2-(Dimethylamino)äthyl]- $\alpha$ -hydroxy-p-methoxy}phenäthyl-N-methyl-benzamid,
- i) o-{ $\alpha$ -Hydroxy- $\alpha$ -[2-(N-methylpiperazino)äthyl]}phenäthyl-N-methyl-benzamid,
- j) o-{ $\alpha$ -Hydroxy- $\alpha$ -[2-(morpholino)äthyl]}phenäthyl-N-methyl-benzamid,
- k) o-{ $\alpha$ -[2-(2-Dimethylamino-1-methyl)äthyl]- $\alpha$ -hydroxy}phenäthyl-N-methylbenzamid,
- l) o-{ $\alpha$ -Hydroxy- $\alpha$ -[2-(thiomorpholino)äthyl]}phenäthyl-N-methyl-benzamid,
- m) o-{ $\alpha$ -Hydroxy- $\alpha$ -[2-(pyrrolidyl)äthyl]}phenäthyl-N-methyl-benzamid,
- n) o-{ $\alpha$ -Hydroxy- $\alpha$ -[2-(piperidiny)äthyl]}phenäthyl-N-methyl-benzamid,
- o) o-{ $\alpha$ -[2-(Diallylamino)äthyl]- $\alpha$ -hydroxy-o-methyl}phenäthyl-N-methyl-benzamid,
- p) o-{ $\alpha$ -[2-(Dibenzylamino)äthyl]- $\alpha$ -hydroxy-m-trifluormethyl}phenäthyl-N-methylbenzamid oder
- q) o-{ $\alpha$ -[2-(Dimethylamino)äthyl]- $\alpha$ -hydroxy-3,4-methylenedioxy}phenäthyl-N-methylbenzamid.

309839/1203



2212674

Beispiel 2: 3-[2-(Dimethylamino)äthyl]-3,4-dihydro-  
3-phenyl-isocumarin

In einen Kolben, versehen mit einem Rührer, Rückflusskühler und Gaseinleitungsrohr, durch den Stickstoff geleitet wird, gibt man bei Raumtemperatur 16,3 g (0,05 Mol) o-{ $\alpha$ -[2-(Dimethylamino)äthyl]- $\alpha$ -hydroxy}phenäthyl-N-methyl-benzamid und 170 ml o-Dichlorbenzol. Danach wird gerührt und das Gemisch während 18 Stunden auf Siedetemperatur erhitzt. Der Ueberschuss von o-Dichlorbenzol wird anschliessend im Vakuum abdestilliert und das als Rückstand erhaltene Öl aus Diäthyläther umkristallisiert. Das erhaltene 3-[2-(Dimethylamino)äthyl]-3,4-dihydro-3-phenylisocumarin schmilzt bei 95-95,5°.

Bei Durchführung des im obigen Beispiel beschriebenen Verfahrens, jedoch bei Ersatz von o-{ $\alpha$ -[2-(Dimethylamino)äthyl]- $\alpha$ -hydroxy}phenäthyl-N-methyl-benzamid durch

- a) o-{ $\alpha$ -2(Dimethylamino)äthyl]- $\alpha$ -hydroxy}phenäthyl-N-allyl-benzamid,
- b) o-{ $\alpha$ -[2-(Dimethylamino)äthyl]- $\alpha$ -hydroxy}phenäthyl-N-benzyl-benzamid,
- c) 2-{ $\alpha$ -[2-(Dimethylamino)äthyl]- $\alpha$ -hydroxy}phenäthyl-6-methoxy-N-methyl-benzamid,
- d) 4-Chlor-2-{ $\alpha$ -[2-(dimethylamino)äthyl]- $\alpha$ -hydroxy}phenäthyl-N-methylbenzamid,

309839/1203



2212674

- e) 2-{ $\alpha$ -[2-(Dimethylamino)äthyl]- $\alpha$ -hydroxy}phenäthyl-3,N-dimethylbenzamid,
- f) 2-{ $\alpha$ -[2-(Dimethylamino)äthyl]- $\alpha$ -hydroxy}phenäthyl-5-trifluormethyl-N-methyl-benzamid,
- g) o-{3,4-Dichlor- $\alpha$ -[2-(dimethylamino)-äthyl]- $\alpha$ -hydroxy}phenäthyl-N-methylbenzamid,
- h) o-{ $\alpha$ -[2-(Dimethylamino)äthyl]- $\alpha$ -hydroxy-p-methoxy}phenäthyl-N-methyl-benzamid,
- i) o-{ $\alpha$ -Hydroxy- $\alpha$ -[2-(N-methylpiperazino)äthyl]}phenäthyl-N-methyl-benzamid,
- j) o-{ $\alpha$ -Hydroxy- $\alpha$ -[2-(morpholino)äthyl]}phenäthyl-N-methylbenzamid,
- k) o-{ $\alpha$ -[2-(Dimethylamino)-1-methyläthyl]- $\alpha$ -hydroxy}phenäthyl-N-methyl-benzamid,
- l) o-{ $\alpha$ -Hydroxy- $\alpha$ -[2-(thiomorpholino)äthyl]}phenäthyl-N-methylbenzamid,
- m) o-{ $\alpha$ -Hydroxy- $\alpha$ -[2-(pyrrolidyl)äthyl]}phenäthyl-N-methyl-benzamid,
- n) o-{ $\alpha$ -Hydroxy- $\alpha$ -[2-(piperidiny1)äthyl]}phenäthyl-N-methyl-benzamid,
- o) o-{ $\alpha$ -[2-(Diallylamino)äthyl]- $\alpha$ -hydroxy-o-methyl}phenäthyl-N-methyl-benzamid,

309839/1203

2212674

- p) o-{ $\alpha$ -[2-(Dibenzylamino)äthyl]- $\alpha$ -hydroxy-m-trifluoromethyl} phenäthyl-N-methyl-benzamid, oder
- q) o-{ $\alpha$ -[2-(Dimethylamino)äthyl]- $\alpha$ -hydroxy-3,4-methylen-dioxy} phenäthyl-N-methyl-benzamid

gelangt man zu

- a) 3-[2-(Dimethylamino)äthyl]-3,4-dihydro-3-phenyl-isocumarin vom Smp. 95-95,5°,
- b) 3-[2-(Dimethylamino)äthyl]-3,4-dihydro-3-phenyl-isocumarin vom Smp. 95-95,5°
- c) 3-[2-(Dimethylamino)äthyl]-3,4-dihydro-8-methoxy-3-phenyl-isocumarin
- d) 6-Chlor -3-[2-(dimethylamino)äthyl]-3,4-dihydro-3-phenyl-isocumarin
- e) 3-[2-(Dimethylamino)äthyl]-3,4-dihydro-5-methyl-3-phenyl-isocumarin
- f) 3-[2-(Dimethylamino)äthyl]-3,4-dihydro-3-phenyl-7-trifluormethyl-isocumarin
- g) 3-(3,4-Dichlorphenyl)-3-[2-(dimethylamino)äthyl]-3,4-dihydro-isocumarin, dessen Hydrochlorid bei 286-287° schmilzt,
- h) 3-[2-(Dimethylamino)äthyl]-3,4-dihydro-3-(p-methoxyphenyl)isocumarin vom Smp. 87-88°,
- i) 3,4-Dihydro-3-[2-(N-methylpiperazino)äthyl]-3-phenyl-isocumarin vom Smp. 134-135,5°
- 309839/1203

2212674

- j) 3,4-Dihydro-3-[2-(morpholino)äthyl]-3-phenyl-iso-cumarin vom Smp. 120-121°,
- k) 3-{[2-(Dimethylamino)-1-methyl]äthyl}-3,4-dihydro-3-phenyl-isocumarin vom Smp. 132-134°,
- l) 3,4-Dihydro-3-phenyl-3-[2-(thiomorpholino)äthyl]-isocumarin,
- m) 3,4-Dihydro-3-phenyl-3-[2-(pyrrolidyl)äthyl]-isocumarin,
- n) 3,4-Dihydro-3-phenyl-3-[2-(piperidiny]äthyl]-isocumarin,
- o) 3-[2-(Diallylamino)äthyl]-3,4-dihydro-3-(o-methylphenyl)isocumarin vom Smp. 173,5-174,5°,
- p) 3-[2-(Dibenzylamino)äthyl]-3,4-dihydro-3-(m-trifluormethylphenyl)isocumarin : oder
- q) 3-[2-(Dimethylamino)äthyl]-3,4-dihydro-3-(3,4-methylenedioxyphenyl)isocumarin.

Beispiel 3: 3-[2-(Dimethylamino)äthyl]-3-phenyl-isochroman

Zu einer Lösung von 13 g (0,042 Mol) 3-[2-(Dimethylamino)äthyl]-3,4-dihydro-3-phenylisocumarin in 220 ml Diäthylen-glycoldimethyläther gibt man in einem Schuss 177g (160 ml)

502339/1203

2212674

(0,126 Mol) Bortrifluoridätherat. Das erhaltene Gemisch wird tropfenweise unter Rühren in eine Lösung von 3,2 g Natriumborhydrid (0,084 Mol) in 220 ml Diäthylenglycoldimethyläther eingetragen, wobei die Temperatur bei 0° gehalten wird. Nach beendeter Zugabe wird das erhaltene Gemisch während einer Stunde auf 55° erhitzt, danach auf Eis abgekühlt und tropfenweise mit 100 ml Wasser versetzt, wobei die Temperatur bei gehalten wird. Anschliessend werden die Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mit Diäthyläther behandelt. Das unlösliche Borhydridaddukt wird in 320 ml Tetrahydrofuran, das noch 120 ml Eisessig enthält, gelöst, und das Gemisch während 4 Stunden zum Sieden erhitzt. Anschliessend werden die Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand in Wasser gelöst. Die Lösung wird durch Zugabe von festem Kaliumhydroxid alkalisch gestellt und danach mit Diäthyläther extrahiert. Der Ätherextrakt wird über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert, das Filtrat mit Eis gekühlt und danach Chlorwasserstoffgas durchgeleitet. Der gebildete Niederschlag wird abfiltriert und aus einem Gemisch von Methylenchlorid/Diäthyläther umkristallisiert. Das erhaltene 3-[2-(Dimethylamino)äthyl]-3-phenyl-isochroman-hydrochlorid schmilzt bei 164,5-165°.

Unter Verwendung des im obigen Beispiel beschriebenen Verfahrens, jedoch bei Ersatz des dort verwendeten 3-[2-(Dimethylamino)äthyl]-3,4-dihydro-3-phenyl-isocumarin durch ungefähr Äquivalente Anteile von

309839/1203

2212674

- a) 3-[2-(Dimethylamino)äthyl]-3,4-dihydro-8-methoxy-3-phenyl-isocumarin,
- b) 6-Chlor-3-[2-(dimethylamino)äthyl]-3,4-dihydro-3-phenyl-isocumarin,
- c) 3-[2-(Dimethylamino)äthyl]-3,4-dihydro-5-methyl-3-phenyl-isocumarin,
- d) 3-[2-(Dimethylamino)äthyl]-3,4-dihydro-3-phenyl-7-trifluormethyl-isocumarin,
- e) 3-(3,4-Dichlorphenyl)-3-[2-(dimethylamino)äthyl]-3,4-dihydro-isocumarin,
- f) 3-[2-(Dimethylamino)äthyl]-3,4-dihydro-3-(p-methoxyphenyl)isocumarin,
- g) 3,4-Dihydro-3-[2-(N-methylpiperazino)äthyl]-3-phenyl-isocumarin,
- h) 3,4-Dihydro-3-[2-(morpholino)äthyl]-3-phenyl-isocumarin,
- i) 3-{[2-(Dimethylamino)-1-methyl]äthyl}-3,4-dihydro-3-phenyl-isocumarin,
- j) 3,4-Dihydro-3-phenyl-3-[2-(thiomorpholino)äthyl]-isocumarin,
- k) 3,4-Dihydro-3-phenyl-3-[2-(pyrrolidyl)äthyl]-isocumarin,

309839/1203

2212674

- l) 3,4-Dihydro-3-phenyl-3-[2-(piperidiny)äthyl]isocumarin,
- m) 3-[2-(Diallylamino)äthyl]-3,4-dihydro-3-(o-methylphenyl)isocumarin,
- n) 3-[2-(Dibenzylamino)äthyl]-3,4-dihydro-3-(m-trifluormethylphenyl)isocumarin oder
- o) 3-[2-(Dimethylamino)äthyl]-3,4-dihydro-3-(3,4-methylenedioxyphenyl)isocumarin

gelangt man zu den Hydrochloriden folgender Verbindungen:

- a) 3-[2-(Dimethylamino)äthyl]-3,4-dihydro-8-methoxy-3-phenyl-isochroman,
- b) 6-Chlor-3-[2-(dimethylamino)äthyl]-3,4-dihydro-3-phenyl-isochroman,
- c) 3-[2-(Dimethylamino)äthyl]-3,4-dihydro-5-methyl-3-phenyl-isochroman,
- d) 3-[2-(Dimethylamino)äthyl]-3,4-dihydro-3-phenyl-7-trifluormethyl-isochroman,
- e) 3-(3,4-Dichlorphenyl)-3-[2-(dimethylamino)äthyl]-3,4-dihydro-isochroman,
- f) 3-[2-(Dimethylamino)äthyl]-3,4-dihydro-3-(p-methoxyphenyl)isochroman, dessen Succinat bei 136,5-137,5° schmilzt,

309839/1203

2212674

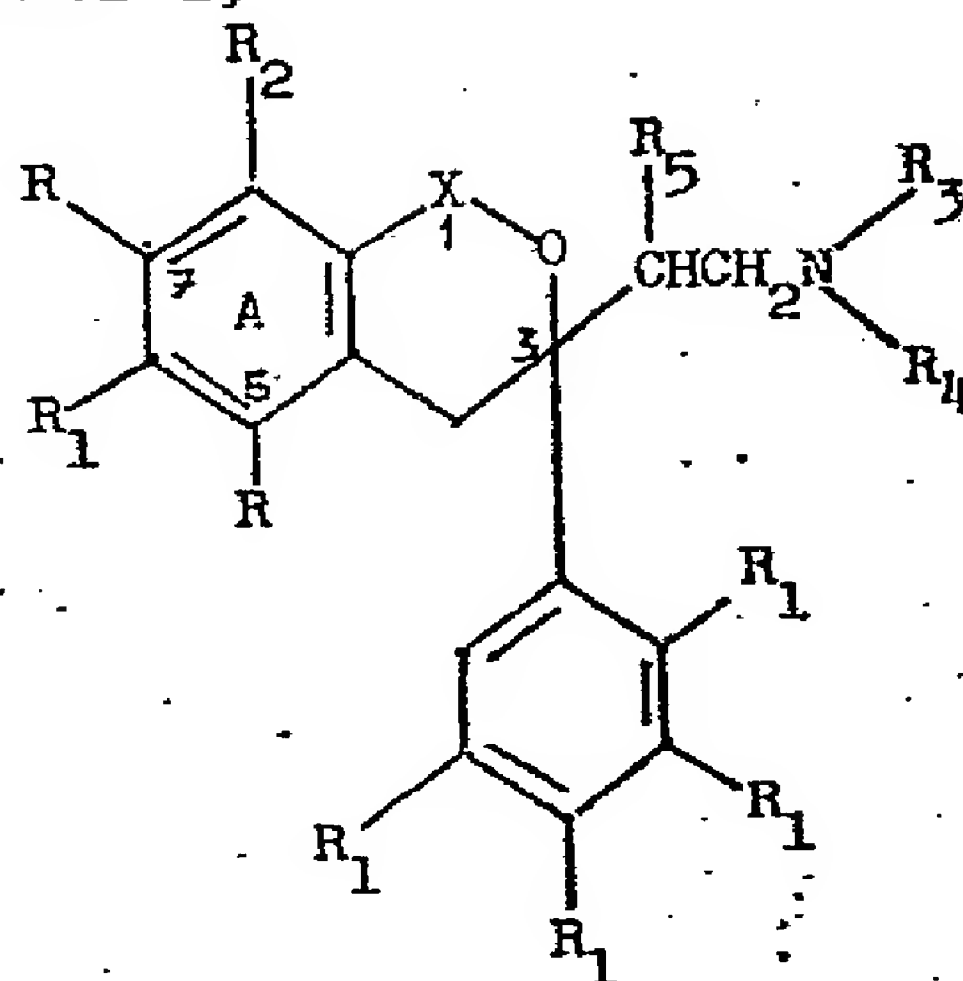
- g) 3,4-Dihydro-3-[2-(N-methylpiperazino)äthyl]-3-phenyl-isochroman,
- h) 3,4-Dihydro-3-[2-(morpholino)äthyl]-3-phenyl-isochroman,
- i) 3-{[2-(Dimethylamino)-1-methyl]äthyl}-3,4-dihydro-3-phenyl-isochroman,
- j) 3,4-Dihydro-3-phenyl-3-[2-(thiomorpholino)äthyl]isochroman,
- k) 3,4-Dihydro-3-phenyl-3-[2-(pyrrolidyl)äthyl]-isochroman,
- l) 3,4-Dihydro-3-phenyl-3-[2-(piperidiny]äthyl]isochroman,
- m) 3-[2-(Diallylamino)äthyl]-3,4-dihydro-3-(o-methylphenyl)isochroman,
- n) 3-[2-(Dibenzylamino)äthyl]-3,4-dihydro-3-(m-trifluormethylphenyl)isochroman oder
- o) 3-[2-(Dimethylamino)äthyl]-3,4-dihydro-3-(3,4-methylen-dioxyphenyl)isochroman.

309839/1203

2212674

Patentansprüche:

Verfahren zur Herstellung von neuen organischen Verbindungen der Formel I,



worin die Substituenten R unabhängig voneinander für Wasserstoff, Trifluormethyl, Alkyl oder Alkoxy mit jeweils 1-5 Kohlenstoffatomen stehen, die Substituenten R<sub>1</sub> unabhängig voneinander Wasserstoff, Fluor, Chlor, Trifluormethyl, Alkyl oder Alkoxy mit jeweils 1-5 Kohlenstoffatomen bedeuten, oder 2 an benachbarten Kohlenstoffatomen befindliche Substituenten R<sub>1</sub> zusammen eine Methylendioxygruppe bilden, R<sub>2</sub> für Wasserstoff, Trifluormethyl, Alkoxy mit 1-5 Kohlenstoffatomen, Fluor oder Chlor steht, und R<sub>3</sub> und R<sub>4</sub> unabhängig voneinander jeweils Alkyl mit 1-5 Kohlenstoffatomen, Alkenyl mit 2-5 Kohlenstoffatomen oder Benzyl bedeuten, oder R<sub>3</sub> und R<sub>4</sub> zusammen eine

309839/1203



2212674

$-(CH_2)$ -Kette mit 4-7 Kohlenstoffatomen oder eine Gruppe der Formel  $-(CH_2)_2-Z-(CH_2)_2$  bilden, worin Z Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff, der durch eine Alkylgruppe mit 1-5 Kohlenstoffatomen substituiert ist, bedeutet,  $R_5$  für Wasserstoff oder eine geradekettige Alkylgruppe mit 1-5 Kohlenstoffatomen steht, und X die Gruppen  $-CH_2-$  oder  $-CO-$  bedeutet,

mit der Massgabe, dass,

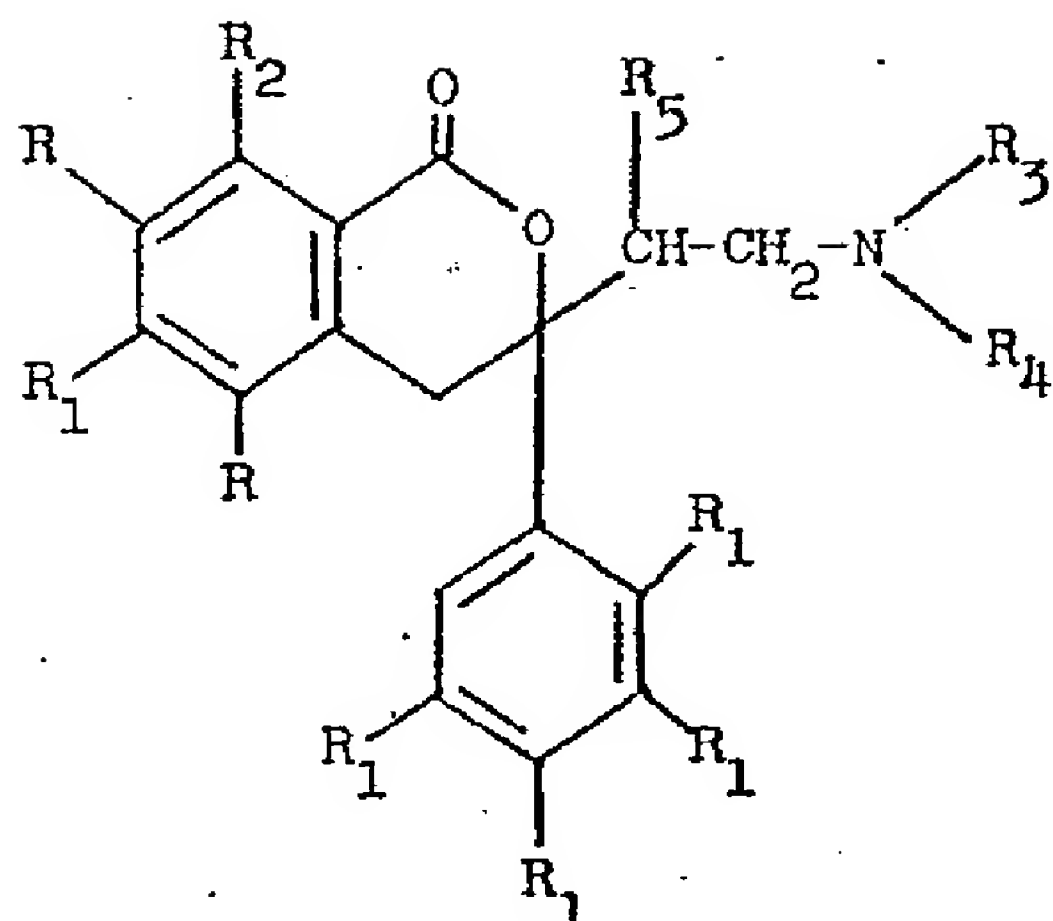
- i) nicht mehr als 3 der Substituenten  $R$ ,  $R_1$  und  $R_2$  eine andere Bedeutung als Wasserstoff und nicht mehr als 2 der Substituenten  $R$ ,  $R_1$  und  $R_2$  eine andere Bedeutung als Wasserstoff in jedem Ring besitzen und
- ii)  $R_1$  und  $R_2$  im Ring A nicht gleichzeitig Halogen bedeuten und
- iii) zwei Trifluormethylgruppen sich nicht an benachbarten Kohlenstoffatomen befinden,

dadurch gekennzeichnet, dass man entweder

- a) zu Verbindungen der Formel Ia,

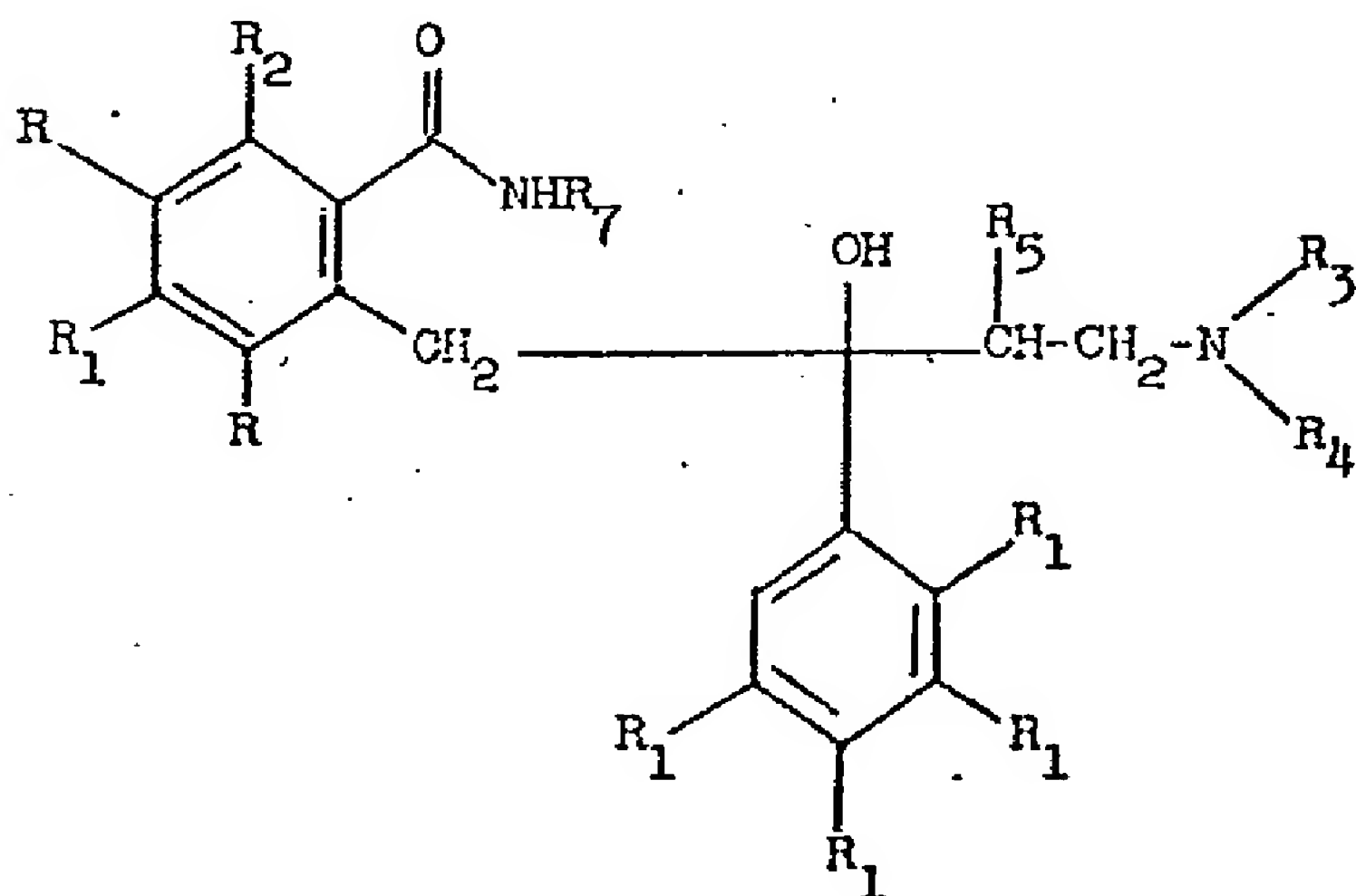
309839/1203

2212674



Ia

worin R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> und R<sub>5</sub> obige Bedeutung besitzen, gelangt, indem man Verbindungen der Formel II,



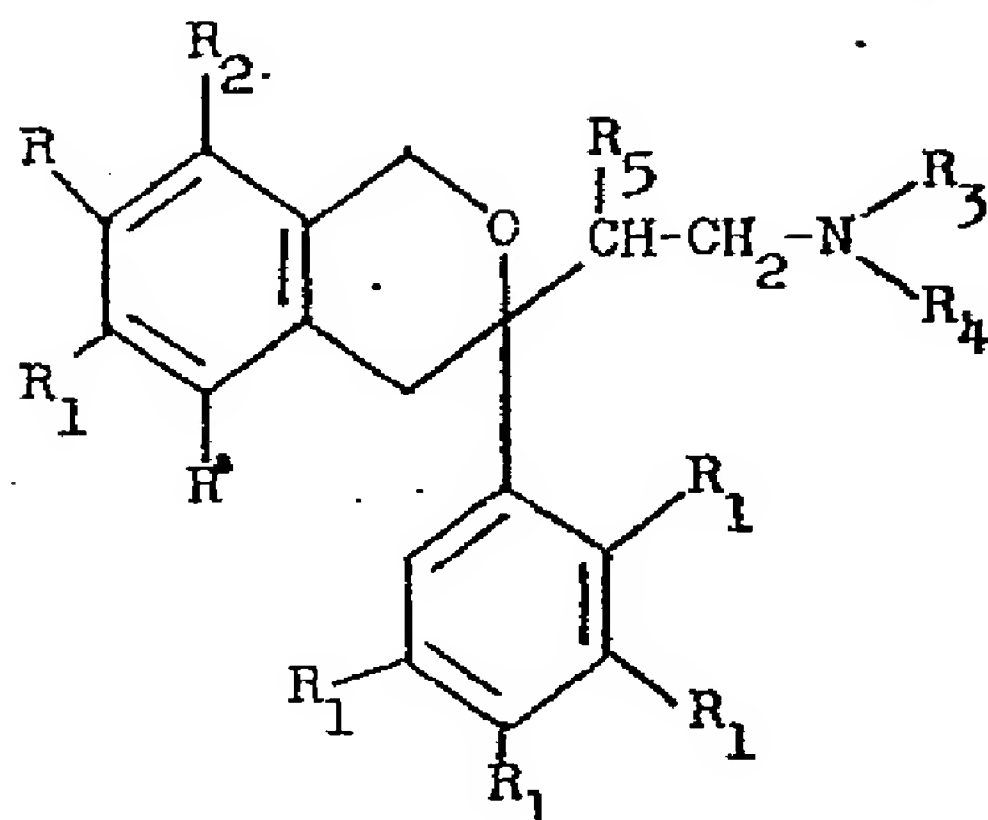
II

worin R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> und R<sub>5</sub> obige Bedeutung besitzen, und R<sub>7</sub> Alkyl mit 1-5 Kohlenstoffatomen, Alkenyl mit 2-5 Kohlenstoffatomen oder Benzyl bedeutet, einem Ringschluss unterwirft, oder

309839/1203

2212674

b) zu Verbindungen der Formel Ib,



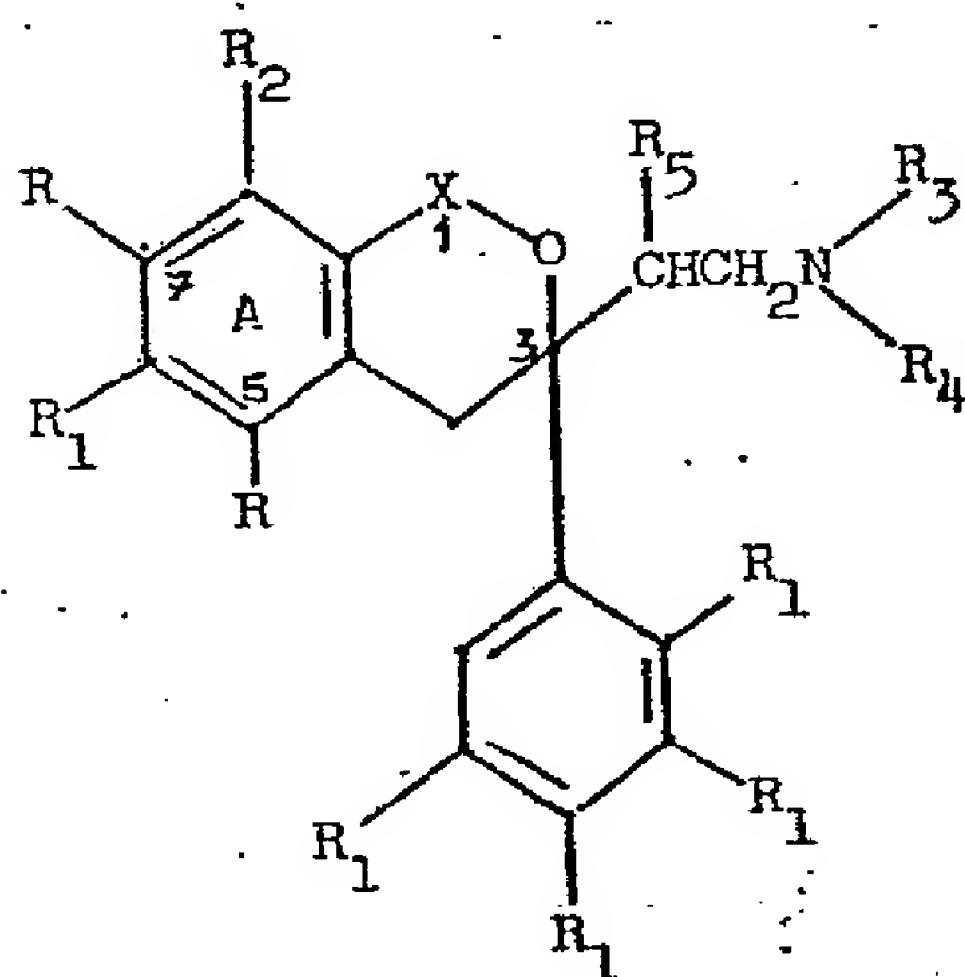
Ib

worin R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> und R<sub>5</sub> obige Bedeutung besitzen, gelangt, indem man Verbindungen der Formel Ia mit Hilfe eines Alkalimetallborhydrids reduziert.

309839/1203

2212674

2. Verbindungen der Formel I,



worin die Substituenten R unabhängig voneinander für Wasserstoff, Trifluormethyl, Alkyl oder Alkoxy mit jeweils 1-5 Kohlenstoffatomen stehen, die Substituenten  $R_1$  unabhängig voneinander Wasserstoff, Fluor, Chlor, Trifluormethyl, Alkyl oder Alkoxy mit jeweils 1-5 Kohlenstoffatomen bedeuten, oder 2 an benachbarten Kohlenstoffatomen befindliche Substituenten  $R_1$  zusammen eine Methylenedioxygruppe bilden,  $R_2$  für Wasserstoff, Trifluormethyl, Alkoxy mit 1-5 Kohlenstoffatomen, Fluor oder Chlor steht, und  $R_3$  und  $R_4$  unabhängig voneinander jeweils Alkyl mit 1-5 Kohlenstoffatomen, Alkenyl mit 2-5 Kohlenstoffatomen oder Benzyl bedeuten, oder  $R_3$  und  $R_4$  zusammen eine

309839/1203

2212674

$-(CH_2)$ -Kette mit 4-7 Kohlenstoffatomen oder eine Gruppe der Formel  $-(CH_2)_2-Z-(CH_2)_2$  bilden, worin Z Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff, der

durch eine Alkylgruppe mit 1-5 Kohlenstoffatomen substituiert ist, bedeutet,  $R_5$  für Wasserstoff oder eine geradekettige Alkylgruppe mit 1-5 Kohlenstoffatomen steht, und X die Gruppen  $-CH_2-$  oder  $-CO-$  bedeutet,

mit der Massgabe, dass

- i) nicht mehr als 3 der Substituenten  $R$ ,  $R_1$  und  $R_2$  eine andere Bedeutung als Wasserstoff und nicht mehr als 2 der Substituenten  $R$ ,  $R_1$  und  $R_2$  eine andere Bedeutung als Wasserstoff in jedem Ring besitzen und
- ii)  $R_1$  und  $R_2$  im Ring A nicht gleichzeitig Halogen bedeuten und
- iii) zwei Trifluormethylgruppen sich nicht an benachbarten Kohlenstoffatomen befinden.

3. Arzneimittel gekennzeichnet durch den Gehalt an Verbindungen der Formel I.

3700/ST/SE

SANDOZ AG.

309839/1203